



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202337459 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：112103529

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/02/02

美國

63/305,786

(71)申請人：美商耐瑞歐醫療公司 (美國) NERIO THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：羅蘭 傑森 ROLAND, JASON (US)；都榮 瑟吉歐 G DURON, SERGIO G. (US)

(74)代理人：陳長文；呂光；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：51 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

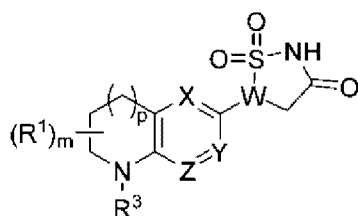
蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑及其用途

(57)摘要

本文提供適用於抑制蛋白酪胺酸磷酸酶，例如蛋白酪胺酸磷酸酶非受體 2 型 (PTPN2) 及/或蛋白酪胺酸磷酸酶非受體 1 型 (PTPN1) 及適用於治療有利地回應於 PTPN1 或 PTPN2 抑制劑治療之相關疾病、病症和病狀，例如癌症或代謝疾病之化合物、組合物及方法。

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for inhibiting protein tyrosine phosphatase, e.g., protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) and/or protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1), and for treating related diseases, disorders, and conditions favorably responsive to PTPN1 or PTPN2 inhibitor treatment, e.g., a cancer or a metabolic disease.

特徵化學式：



式(III)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE INHIBITORS AND USES
THEREOF

【中文】

本文提供適用於抑制蛋白酪胺酸磷酸酶，例如蛋白酪胺酸磷酸酶非受體2型(PTPN2)及/或蛋白酪胺酸磷酸酶非受體1型(PTPN1)及適用於治療有利地回應於PTPN1或PTPN2抑制劑治療之相關疾病、病症和病狀，例如癌症或代謝疾病之化合物、組合物及方法。

【英文】

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for inhibiting protein tyrosine phosphatase, e.g., protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) and/or protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1), and for treating related diseases, disorders, and conditions favorably responsive to PTPN1 or PTPN2 inhibitor treatment, e.g., a cancer or a metabolic disease.

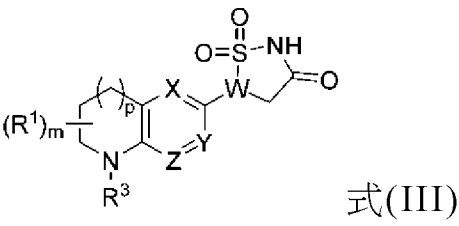
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE INHIBITORS AND USES
THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 靶向免疫逃避機制之癌症免疫療法方案包括檢查點阻斷(例如PD-1/PD-L1及CTLA-4阻斷抗體)已證實可有效治療多種癌症，從而顯著改善難以用習知療法治療之一些群體的結果。然而，不完全臨床反應及固有或後天抗性之發展會繼續限制可能受益於檢查點阻斷之患者群體。

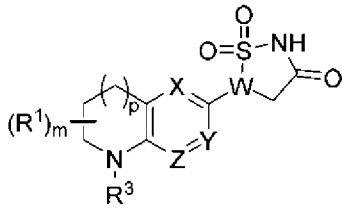
【0002】 蛋白酪胺酸磷酸酶非受體2型(PTPN2)，亦稱為T細胞蛋白酪胺酸磷酸酶(TC-PTP)為磷酸基-酪胺酸特異性磷酸酶之第1子家族的細胞內成員，其藉由將磷酸酯基自酪胺酸受質中移除來控制多個細胞調節過程。PTPN2普遍表現，但在造血細胞及胎盤細胞中表現最高。在人類中，藉由兩個剪接變異體之存在在轉錄後控制PTPN2表現：一種45 kDa形式，其在剪接接合處之C端上游處含有核定位信號；及一種48 kDa典型形式，其具有C端ER滯留模體。45 kDa同功異型物可以在某些細胞應力條件下被動地輸注至胞溶質中。兩種同功異型物共有N端磷酸基-酪胺酸磷酸酶催化域。PTPN2負調節非受體酪胺酸激酶(例如JAK1、JAK3)、受體酪胺酸激酶(例如INSR、EGFR、CSF1R、PDGFR)、轉錄因子(例如STAT1、STAT3、STAT5a/b)及Src家族激酶(例如Fyn、Lck)之信號傳導。作為

JAK-STAT路徑之關鍵負調節劑，PTPN2用於經由細胞介素受體(包括IFN γ)直接調節信號傳導。PTPN2催化域與PTPN1 (亦稱為PTP1B)共用74%序列同源性，且共用類似酶促動力學。來自小鼠B16F10移植模型中使用CRISPR/Cas9基因體編輯進行活體內功能喪失基因篩選的資料顯示，腫瘤細胞中Ptpn2基因之缺失改良了對GM-CSF分泌疫苗(GVAX)加PD-1檢查點阻斷之免疫治療方案的反應。PTPN2致敏腫瘤因增強IFN γ 介導之對抗原呈遞及生長抑制的作用而損失免疫療法。相同篩檢亦揭示了已知涉及免疫逃避之基因，包括PD-L1及CD47，亦在免疫療法選擇性壓力下耗盡，而涉及IFN γ 信號傳導路徑之基因，包括IFNGR、JAK1及STAT1則富集。此等觀測表明在增強癌症免疫療法方案之功效方面，增強IFN γ 感測及信號傳導的治療策略具有假定作用。

【0003】 蛋白酪胺酸磷酸酶非受體1型(PTPN1)，亦稱為蛋白酪胺酸磷酸酶1B (PTP1B)，已展示在胰島素及瘦素信號傳導中起關鍵作用且係用於下調胰島素及瘦素受體信號傳導路徑之主要機制。缺乏PTP1B之動物具有改善之葡萄糖調節及脂質輪廓且當以高脂飲食治療時對體重增加具有抗性。因此，預期PTP1B抑制劑適用於治療2型糖尿病、肥胖症及代謝症候群。

【發明內容】

【0004】 本文揭示一種式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(III)，

其中：

各 R^1 獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基；

各 R^{1a} 獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^{1a} 結合在一起形成側氧基；

m 為0至6；

R^3 為 氫、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳

基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{3a}取代；

各R^{3a}獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{3a}結合在一起形成側氧基；

p為1至3；

X為CR^X或N；

R^X為 氫、氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y為CR^Y或N；

R^Y為 氫、氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z為CR^Z或N；

R^Z 為 氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W 為 CR^W 或 N ；

R^W 為 氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^a 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R 取代；

各 R^b 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R 取代；

各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔

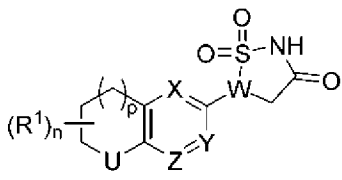
基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氬、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-S(=O)C₁-C₃烷基、-S(=O)₂C₁-C₃烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₃烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₃烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)C₁-C₃烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₃烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃氬烷基、C₁-C₃羥烷基、C₁-C₃胺基烷基、C₁-C₂雜烷基、3員至6員環烷基或3員至6員雜環烷基；

或同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【0005】 本文揭示一種式(I)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(I)，

其中：

U為-C(R²)₂-、-O-或-NR³-；

各R¹獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-

$C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基；

各 R^{1a} 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^{1a} 結合在一起形成側氧基；

n 為1至6；

各 R^2 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^3 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

p 為1至3；

X 為 CR^X 或 N ；

R^X 為 氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y 為 CR^Y 或 N ；

R^Y 為 氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z 為 CR^Z 或 N ；

R^Z 為 氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W 為 CR^W 或 N ；

R^W 為 氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^a 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、

雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

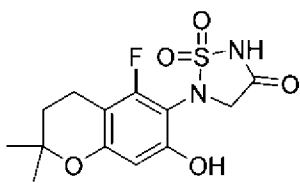
各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羧烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羧烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為炔、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羧烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或同一原子上之兩個R結合在一起形成側氧基；



其限制條件為化合物不為 。

【0006】 本文亦揭示一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0007】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【0008】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向個體投與本文所揭示之醫藥組合物。

【0009】 在一些實施例中，該方法進一步包含投與額外治療劑。在一些實施例中，額外治療劑係免疫治療劑。在一些實施例中，免疫治療劑係抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體。

【0010】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之2型糖尿病的方法，該方法包含向該個體投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【0011】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之2型糖尿病的方法，該方法包含向該個體投與本文所揭示之醫藥組合物。

【0012】 本文亦揭示一種治療及/或控制有需要之個體之肥胖症的方法，該方法包含向該個體投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【0013】 本文亦揭示一種治療及/或控制有需要個體之肥胖症的方法，該方法包含向該個體投與本文所揭示之醫藥組合物。

【0014】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之代謝疾病的方法，該方法包含向該個體投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【0015】 本文亦揭示一種治療有需要個體之代謝疾病的方法，該方法包含向個體投與本文所揭示之醫藥組合物。

參考文獻併入

【0016】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案、專利或專利申請案經特定及個別地指示以引用的方式併入一般。

【實施方式】

交互參照

【0017】 本申請案主張2022年2月2日申請之美國臨時申請案序列號63/305,786之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0018】 在以下描述中，闡述某些特定細節以便提供對各個實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，可在無此等細節之情況下實踐本發明。在其他情況下，未展示或詳細描述熟知結構以避免不必要地混淆實施例之描述。除非上下文另有要求，否則在本說明書及隨後申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「包含(comprises)」及「包含(comprising)」)應視為開放的包涵含義，亦即視為「包括(但不限於)」。此外，本文中所提供之標題僅係為方便起見，且不解釋所主張本發明之範疇或含義。

【0019】 本說明書中提及「一些實施例(some embodiments)」或

「一實施例(an embodiment)」意謂結合實施例所描述之具體特點、結構或特徵包括於至少一個實施例中。因此，片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」在整個本說明書中出現未必皆參考同一實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特徵、結構或特性。此外，除非上下文另外明確指定，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。亦應注意，除非內容明確指定，否則術語「或」通常以其包括「及/或」之含義而採用。

【0020】 除非另外指示，否則如本文所使用，下文術語具有以下含義：

【0021】 「側氧基(oxo)」係指=O。

【0022】 「羧基」係指-COOH。

【0023】 「氰基」係指-CN。

【0024】 「烷基」係指具有一至約十個碳原子，更佳地一至六個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴單價基團。實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基及己基，及較長烷基、諸如庚基、辛基及其類似基團。不論何時出現在本文中時，諸如「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」之數值範圍意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，

儘管本發明定義亦涵蓋術語「烷基」之存在，其中未指定數值範圍。在一些實施例中，烷基為C₁₋₁₀烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₆烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₅烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₄烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₃烷基。除非本說明書中另外具體說明，否則烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。

【0025】 「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有兩個至約十個碳原子，更佳兩個至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單價基團。基團可繞雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括異構物兩者。實例包括但不限於乙 烯 基 (-CH=CH₂)、1-丙 烯 基 (-CH₂CH=CH₂)、異 丙 烯 基 [-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。不論其何時出現在本文中時，諸如「C₂-C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」之數值範圍意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋術語「烯基」之存在，其中未指定數值範圍。除非本說明書中另外具體說明，否則烯基可視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施

例中，烯基視情況經鹵素取代。

【0026】「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有二至約十個碳原子，更佳地二至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單自由基。實例包括但不限於乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及其類似基團。不論其何時出現在本文中時，諸如「C₂-C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」之數值範圍意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋術語「炔基」之存在，其中未指定數值範圍。除非本說明書中另外具體說明，否則炔基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。

【0027】「伸烷基」係指直鏈或支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另外具體說明，否則伸烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

【0028】「烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a為如所定義之烷基。除非本說明書中另外具體說明，否則烷氧基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、

環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。

【0029】「芳基」係指衍生自烴環系統的基團，其包含6至30個碳原子及至少一個芳族環。芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基經由芳環原子鍵結)或橋接環系統。在一些實施例中，芳基為6至10員芳基。在一些實施例中，芳基為6員芳基(苯基)。芳基包括(但不限於)自以下烴環系統衍生之芳基：伸蔥基、伸萘基、伸菲基、蔥、萵、苯、屈、丙二烯合萸、萸、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茛烷、茛、萘、萵、菲、七曜烯(pleiadene)、芘以及聯伸三苯。除非本說明書中另外具體說明，否則芳基可視情況例如經鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。

【0030】「環烷基」係指部分或完全飽和單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基經由非芳族環原子鍵結)或橋接的環系統。在一些實施例中，環烷基為完全飽和的。代表性環烷基包括但不限於具有以下之環烷基：三個至十五個碳原子(C₃-C₁₅環烷基或C₃-C₁₅環烯基)、三個至十個碳原子(C₃-C₁₀環烷基或C₃-C₁₀環烯基)、三個至八個

碳原子(C₃-C₈環烷基或C₃-C₈環烯基)、三個至六個碳原子(C₃-C₆環烷基或C₃-C₆環烯基)、三個至五個碳原子(C₃-C₅環烷基或C₃-C₅環烯基)或三個至四個碳原子(C₃-C₄環烷基或C₃-C₄環烯基)。在一些實施例中，環烷基為3員至10員環烷基或3員至10員環烯基。在一些實施例中，環烷基為3員至6員環烷基或3員至6員環烯基。在一些實施例中，環烷基為5員至6員環烷基或5員至6員環烯基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降莖基(norbornyl)、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基以及環辛烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則環烷基視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。

【0031】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素係氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。

【0032】「鹵烷基」係指經如上文所定義之一或多個鹵基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似

基團。

【0033】「羧烷基」係指經一或多個羧基取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羧基取代。在一些實施例中，烷基經一個、二個或三個羧基取代。羧烷基包括例如羧甲基、羧乙基、羧丙基、羧丁基或羧戊基。在一些實施例中，羧烷基為羧甲基。

【0034】「胺基烷基」係指經一或多個胺取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、二個或三個胺取代。胺基烷基包括例如胺甲基、胺乙基、胺丙基、胺丁基或胺戊基。在一些實施例中，胺基烷基為胺甲基。

【0035】「氘烷基」係指經一或多個氘取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個氘取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個氘取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個、三個、四個、五個或六個氘取代。氘烷基包括例如 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CHDCD_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ 或 CH_2CHD_2 。在一些實施例中，氘烷基為 CD_3 。

【0036】「雜烷基」係指其中烷基之一或多個骨架原子選自除碳以外之例如氧、氮(例如 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$)、硫、磷或其組合之原子的烷基。雜烷基在雜烷基之碳原子處附接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為 C_1 - C_6 雜烷基，其中雜烷基包含1至6個碳原子及一或多個除碳以外的原子，例如氧、氮(例如 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$)、硫、磷或其組合，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處附接至分子之其餘部分。此類雜烷基之實例為例 如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 或-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。除非本說明書中另外具體說明，否則雜烷基視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OMe}$ 取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。

【0037】 「雜環烷基」係指包含2至23個碳原子及1至8個選自由氮、氧、磷及硫組成之群的雜原子之3員至24員部分或完全飽和環基團。在一些實施例中，雜環烷基為完全飽和的。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮及氧組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個或兩個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮及一個氧。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與芳基或雜芳環稠合時，雜環烷基經由非芳環原子鍵結)或橋接環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包括(但不限於)具有兩個至十五個碳原子($\text{C}_2\text{-C}_{15}$ 雜環烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ 雜環烯基)、兩個至十個碳原子($\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜環烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜環烯基)、兩個至八個碳原子($\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜環烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜環烯基)、兩個至七個碳原子($\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烯基)、兩個至六個碳原子($\text{C}_2\text{-C}_6$ 雜環烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 雜環烯基)、兩個至五個碳原子($\text{C}_2\text{-C}_5$ 雜環烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 雜環烯基)或兩個至四

個碳原子(C₂-C₄雜環烷基或C₂-C₄雜環烯基)的雜環烷基。此類雜環烷基之實例包括(但不限於)氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、咪啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啉基、哌啶基、4-哌啉酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代咪啉基、噻咪啉基、1-側氧基-硫代咪啉基、1,1-二側氧基-硫代咪啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，包括但不限於單醣、雙醣及寡醣。除非另外指出，否則雜環烷基在環中具有2個至10個碳。應瞭解當提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數(包括雜原子)不相同。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環烷基可視情況如下文所描述例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷

基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0038】「雜芳基」係指包含一至十三個碳原子、一至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群的雜原子及至少一個芳族環的5員至14員環系統基團。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮及氧組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一個氮。雜芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，雜芳基經由芳環原子鍵結)或橋接環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。在一些實施例中，雜芳基為5員至10員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5員至6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5員雜芳基。實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噁呋基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、呋喃酮基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮

基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、異吡啶基、吡啶啉基、異吡啶啉基、異喹啉基、吡啶基、異噁唑基、噁啉基、噁二唑基、2-側氧基氮呋喃基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡嗪基、1-氧離子基噻吩基、1-苯基-1H-吡咯基、啡嗪基、啡噻吩基、啡噁吩基、吡嗪基、噻吩基、噻啉基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及苯硫基(亦即，噻吩基)。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基可視情況經例如鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基以及其類似基團取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-OMe$ 取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。

【0039】術語「視情況選用之」或「視情況地」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。例如，「視情況經取代之烷基」意謂如上所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。另外，視情況經取代之基團可未經取代(例如-CH₂CH₃)、經完全取代(例如-CF₂CF₃)、經單取代(例如-CH₂CH₂F)或在介於經完全取代與經單取代之間的任何程度取代(例如，-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。關於含有一或多個取代基之任何基團，熟習此項技術者將瞭解，此類基團並不意欲引入空間上不切實際及/或合成上不可行的任何取代或取代模式(例如，經取代之

烷基包括視情況經取代之環烷基，視情況經取代之環烷基又定義為包括視情況經取代之烷基，可能為無窮的)。因此，所描述之任何取代基通常應理解為具有約1,000道爾頓及更典型地至多約500道爾頓之最大分子量。

【0040】 術語「一或多個」在提及視情況選用之取代基時意謂該主題基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個或兩個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經兩個取代基取代。

【0041】 「有效量」或「治療有效量」係指作為單次劑量或作為一系列劑量之一部分投與哺乳動物個體之化合物的量，該量有效地產生所需治療效果。

【0042】 個體(例如哺乳動物，諸如人類)或細胞之「治療」為用於試圖更改個體或細胞之天然病程之任何類型的干預。在一些實施例中，治療包括在引發病理性事件或與病原性藥劑接觸之後投與醫藥組合物，且包括穩定病狀(例如病狀不惡化)或緩解病狀。

【0043】 「協同性」或「協同作用」係指一種組合之效果，其大於單獨各組分在相同劑量下之效果的累加。

【0044】 如本文中所使用，「PTPN2介導之疾病或病症」或「與PTPN2相關之疾病或病症」意謂其中已知PTPN2或其突變體起作用之任何疾病或其他有害病狀。因此，在一些實施例中，該等方法係關於治療其中已知PTPN2或其突變體起作用之一或多種疾病或減輕其嚴重程度。

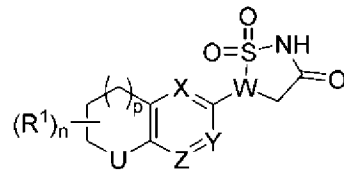
【0045】 如本文中所使用，「PTPN1介導之疾病或病症」或「與

PTPN1相關之疾病或病症」意謂其中已知PTPN1或其突變體起作用之任何疾病或其他有害病狀。因此，在一些實施例中，該等方法係關於治療其中已知PTPN1或其突變體起作用之一或多種疾病或減輕其嚴重程度。

化合物

【0046】 本文描述式(I)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑
合物或立體異構物，其為雙重PTPN1/PTPN2抑制劑。

【0047】 本文揭示一種式(I)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(I) ,

其中：

U為-C(R²)₂-、-O-或-NR³-；

各R¹獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R¹結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-

OC(=O)OR^b 、 $-\text{OC(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基；

n為1至6；

各 R^2 獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^3 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

p為1至3；

X為 CR^X 或N；

R^X 為氫、氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y為 CR^Y 或N；

R^Y 為氫、氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z為 CR^Z 或N；

R^Z 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W為 CR^W 或N；

R^W 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

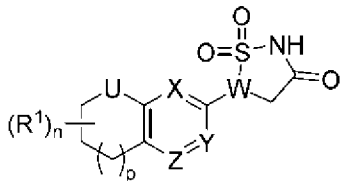
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或同一原子上之兩個R結合在一起形成側氧基；



【0048】 本文揭示一種式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(II)，

其中：

U為-C(R²)₂-、-O-或-NR³-；

各R¹獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R¹結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基；

n為1至6；

各R²獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、

C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R³為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、
C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

p為1至3；

X為CR^X或N；

R^X為 氫、炔、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-
S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-
C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、
C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y為CR^Y或N；

R^Y為 氫、炔、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-
S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-
C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、
C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z為CR^Z或N；

R^Z為 氫、炔、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-
S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-
C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、
C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W為CR^W或N；

R^W為 氫、炔、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-
S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-
C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、

C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

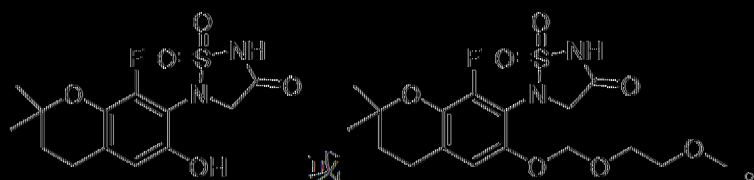
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆

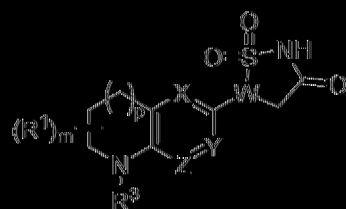
烷基、 -C(=O)NH_2 、 $\text{-C(=O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $\text{-C(=O)NHC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

或同一原子上之兩個R結合在一起形成側氧基；

其限制條件為化合物不為



[(0049)] 本文亦揭示一種式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(III)，

其中：

各 R^1 獨立地為氬、鹵素、 -CN 、 -NO_2 、 -OH 、 -OR^a 、 -OC(=O)R^a 、 -OC(=O)OR^b 、 $\text{-OC(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 -SH 、 -SR^a 、 -S(=O)R^a 、 $\text{-S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{-NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{-NR}^b\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{-NR}^b\text{C(=O)R}^a$ 、 $\text{-NR}^b\text{C(=O)OR}^b$ 、 $\text{-NR}^b\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 -C(=O)R^a 、 -C(=O)OR^b 、 $\text{-C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基；

m為0至6；

R³為 氬、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{3a}取代；

各R^{3a}獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R

取代；

或同一原子上之兩個 R^{3a} 結合在一起形成側氧基；

p為1至3；

X為 CR^X 或N；

R^X 為 氫、氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y為 CR^Y 或N；

R^Y 為 氫、氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z為 CR^Z 或N；

R^Z 為 氫、氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W為 CR^W 或N；

R^W 為 氫、氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆氚烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆氚烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆氚烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

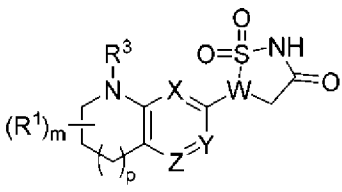
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-S(=O)C₁-C₃烷基、-S(=O)₂C₁-C₃烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₃烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₃烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)C₁-C₃烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₃烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₃烷基、C₁-C₃

烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃氘烷基、C₁-C₃羥烷基、C₁-C₃胺基烷基、C₁-C₂雜烷基、3員至6員環烷基或3員至6員雜環烷基；

或同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【0050】 本文亦揭示一種式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(IV)，

其中：

各R¹獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R¹結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、

C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基；

m為0至6；

R³為 氫、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{3a}取代；

各R^{3a}獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{3a}結合在一起形成側氧基；

p為1至3；

X為CR^x或N；

R^x為 氫、氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-

$S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y為 CR^Y 或N；

R^Y 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z為 CR^Z 或N；

R^Z 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W為 CR^W 或N；

R^W 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-S(=O)C₁-C₃烷基、-S(=O)₂C₁-C₃烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₃烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₃烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)C₁-C₃烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₃烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃炔烷基、C₁-C₃羥烷基、C₁-C₃胺基烷基、C₁-C₂雜烷基、3員至6員環烷基或3員至6員雜環烷基；

或同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【0051】 在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，U為-C(R²)₂-或NR³-。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，U為-C(R²)₂-。在式(I)或

(II)之化合物之一些實施例中，U為-O-。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，U為-NR³-。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，U為-NH-或NCH₃-。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，U為-NH-。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，U為-NCH₃-。

【0052】 在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，各R²獨立地為氫、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，各R²獨立地為鹵素或C₁-C₆烷基。

【0053】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R³為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{3a}取代。

【0054】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R³為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個R^{3a}取代。

【0055】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R³為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、環烷基或雜環烷基。

【0056】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R³為氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

【0057】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R³為氫或C₁-C₆烷基。

【0058】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R³為氫。

物之一些實施例中，各 R^{3a} 獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^{3a} 獨立地為鹵素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0067】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， p 為1或2。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， p 為1。

【0068】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， X 為 N 。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， X 為 CR^x 。

【0069】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^x 為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^x 為氫、鹵素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^x 為鹵素。

【0070】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， Y 為 N 。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， Y 為 CR^y 。

【0071】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^y 為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^y 為氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 或 NR^cR^d 。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^y 為 $-\text{OH}$ 。

【0072】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， Z 為 N 。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， Z 為 CR^z 。

【0073】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^z 為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中， R^z 為氫。

【0074】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，W為N。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，W為CR^W。

【0075】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R^W為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氖烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，R^W為氫。

【0076】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各R¹獨立地為氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各R¹獨立地為氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代；或同一原子上之兩個R¹結合在一起形成側氧基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各R¹獨立地為氖、鹵素、-OR^a、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多

個 R^{1a} 取代；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地為 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地為 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ 或視情況經一或多個 R^{1a} 取代之 C_1-C_6 烷基；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ 或視情況經一或多個 R^{1a} 取代之 C_1-C_6 烷基。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ ；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

【0077】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ 。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地為視情況經一或多個 R^{1a} 取代之 C_1-C_6 烷基；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

【0078】 在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^{1a} 獨立地為氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氬烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個 R 取代。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各 R^{1a} 獨立地為氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-

C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在式(I)-(IV)之化合物之一些實施例中，各R^{1a}獨立地為氬、鹵素或C₁-C₆烷基。

【0079】 在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，n為1-4。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，n為1-3。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，n為1或2。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，n為1。在式(I)或(II)之化合物之一些實施例中，n不為2。

【0080】 在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為0-4。在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為0-3。在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為0-2。在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為0或1。在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為1或2。在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為0。在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為1。在式(III)或(IV)之化合物之一些實施例中，m為2。

【0081】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在

本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。

【0082】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫或獨立地且視情況經一或多個R取代之 C_1-C_6 烷基。

【0083】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨

立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫或獨立地且視情況經一或多個R取代之C₁-C₆烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，R^c為環烷基且R^d為氫。

【0084】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子一起形成雜環烷基。

【0085】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氘烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氘烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氘烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示之化

合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素或C₁-C₆烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素。

〔0086〕 上文針對各種變數所描述之基團的任何組合涵蓋於本文中。在整個說明書中，熟習此項技術者會選擇基團及其取代基以得到穩定部分及化合物。

〔0087〕 在一些實施例中，本文所揭示之化合物為選自表1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

表1

實例	結構
1	
2	
3	
4	

【0090】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構物形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包括所有順式、反式、同側、反側、異側(*entgegen*，E)及同側(*zusammen*，Z)異構物以及其對應混合物。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文中所描述之化合物包括所有非鏡像異構、鏡像異構及差向異構形式以及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法之額外實施例中，由單個製備步驟、組合或相互轉化所產生的鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物適用於本文所描述之應用。在一些實施例中，本文中所描述之化合物如下以其個別立體異構物形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非鏡像異構化合物對，分離非鏡像異構物且回收光學純鏡像異構物。在一些實施例中，較佳為可解離的錯合物。在一些實施例中，非鏡像異構物具有不同物理特性(例如熔點、沸點、可溶性、反應性等)且利用此等不同點分離。在一些實施例中，非鏡像異構物藉由對掌性層析分離或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，隨後藉由將並不造成外消旋化之任何實用手段連同解析劑一起回收光學純鏡像異構物。

經標記之化合物

【0091】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類同位素標記化合物來治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化

合物，其與本文所列舉之化合物相同，但其中一或多個原子改經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現的原子質量或質量數的原子置換。可併入本文所揭示之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。本文所描述之含有前述同位素及/或其他原子的其他同位素之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物在本發明之範疇內。某些同位素標記化合物，例如併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素的化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化(亦即 ^3H)及碳-14 (亦即 ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而特別較佳。此外，用諸如氘(亦即 ^2H)之重同位素取代產生某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求下降。

【0092】 在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由其他方式標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥學上可接受之鹽

【0093】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0094】 在一些實施例中，本文所描述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本文所揭示之化合

物或其溶劑合物或立體異構物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使呈其游離形式之純化化合物與合適的酸或鹼單獨反應，且分離由此形成之鹽來製備。

【0095】 醫藥學上可接受之鹽之實例包括由本文所描述之化合物與無機、有機酸或無機鹼反應所製備的彼等鹽，此類鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯丁酸鹽、丙烷磺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0096】 此外，本文所描述之化合物可以藉由使該化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應而形成的醫藥學上可接受之鹽形式製備，該醫藥學上可接受之無機酸或有機酸包括但不限於諸如氫氯

酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似者之無機酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸或黏康酸。在一些實施例中，其他酸，諸如草酸，儘管其本身在醫藥學上不可接受，但用於製備鹽，該等鹽用作為獲得本文所揭示之化合物、溶劑合物或其立體異構物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的中間物。

【0097】 在一些實施例中，本文所描述之包含游離酸基團的彼等化合物與適合的鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、及鎂鹽以及鋁鹽及其類似鹽。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、膽鹼氫氧化物、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及其類似物。

【0098】 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及其類似物。應理解，本文所描述之化合物亦包括其所含之任何含鹼氮基團的四級銨化。在一些實施例中，由此類四級銨化獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。

溶劑合物

【0099】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以溶劑合物形式

存在。本發明提供藉由投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。

【0100】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在一些實施例中，係在醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)中之結晶過程期間形成。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇合物。本文所描述之化合物的溶劑合物宜可在本文所描述之過程期間製備或形成。僅藉助於實例，本文所描述之化合物的水合物宜藉由自水性/有機溶劑混合物中再結晶來製備，使用的有機溶劑包括(但不限於)二噁烷、四氫呋喃或甲醇。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

互變異構物

【0101】 在一些情形下，化合物以互變異構物形式存在。本文所描述之化合物包括本文所描述之化學式內的所有可能的互變異構物。互變異構物為可藉由氫原子遷移而互相轉化之化合物，氫原子遷移伴隨著單鍵與鄰近雙鍵之轉換。在其中可能發生互變異構化之鍵排列中，互變異構物之化學平衡將存在。涵蓋本文所揭示之化合物的所有互變異構形式。互變異構物之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。

治療方法

【0102】 本文揭示治療其中抑制PTPN1/PTPN2為有益的疾病之方法，該方法包含投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【0103】 本文揭示治療其中抑制PTPN1為有益的疾病之方法，該方

法包含投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。在一些實施例中，其中抑制PTPN1為有益的疾病為癌症或代謝疾病。

【0104】 本文揭示治療其中抑制PTPN2為有益的疾病之方法，該方法包含投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。在一些實施例中，其中抑制PTPN2為有益的疾病為癌症。

癌症

【0105】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物用於治療癌症。

【0106】 如本文所使用，「癌症」係指人類癌症及癌瘤、肉瘤、腺癌(例如乳頭狀腺癌)、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤等，包括實體癌及淋巴瘤。

【0107】 術語「白血病」廣泛地指造血器官之進行性、惡性疾病，且通常特徵為血液及骨髓中之白血球及其前驅體之畸變增殖及發育。白血病通常基於以下在臨床上分類(1)疾病之持續時間及特徵-急性或慢性；(2)所涉及之細胞類型；骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴生成)或單核球性；及(3)血液中之異常細胞數目之增加或不增加-白血病或白血球缺乏(亞白血性)。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之例示性白血病包括例如慢性白血病、急性非淋巴球性白血病、急性淋巴球性白血病、B細胞慢性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前髓細胞性白血病、成人T細胞白血病、白血球缺乏性白血病、白血球性白血病、嗜鹼性白血病、母細胞性白血病、牛白血病、急性骨髓細胞性白血病、慢性骨髓細胞性白血病、皮膚白血病、胚胎

性白血病、嗜酸性白血病、紅白血病、格羅斯白血病(Gross' leukemia)、毛細胞白血病、血母細胞性白血病、成血細胞性白血病、組織細胞白血病、幹細胞性白血病、急性單核球性白血病、白血球減少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母細胞白血病、淋巴球性白血病、淋巴生成白血病、淋巴細胞白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、小骨髓母細胞性白血病、單核球性白血病、骨髓母細胞白血病、骨髓細胞性白血病、骨髓顆粒球性白血病、骨髓單核球性白血病、內格利型白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞性白血病、真性紅細胞增多症、前髓細胞性白血病、李德爾氏細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞白血病、亞白血病或未分化細胞白血病。

【0108】術語「肉瘤」通常係指由如胚胎結締組織之物質組成且通常由包埋於纖維狀或均質物質中之緊密堆積的細胞構成之腫瘤。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、平滑肌肉瘤、淋巴肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、艾伯內西式肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、軟組織肺泡狀肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄樣肉瘤、綠色肉瘤、絨毛膜癌、胚胎肉瘤、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、內皮細胞肉瘤、基質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纖維母細胞肉瘤、巨大細胞肉瘤、顆粒球肉瘤、霍奇金氏肉瘤(Hodgkin's sarcoma)、特發性多發性色素出血性肉瘤、B細胞之免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T細胞之免疫母細胞肉瘤、詹恩遜氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、庫普弗細胞肉瘤(Kupffer

cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、惡性間葉瘤肉瘤、骨原性肉瘤、骨膜外肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯肉瘤(Rous sarcoma)、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張性肉瘤。

【0109】術語「癌瘤」係指由傾向於浸潤周圍組織且引起轉移之上皮細胞構成的惡性新生長。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療的例示性癌瘤包括例如甲狀腺髓樣癌、家族性甲狀腺髓樣癌、腺泡癌、腺泡狀癌、腺囊癌、腺樣囊性癌、腺瘤性癌、腎上腺皮質癌、肺泡癌、肺泡細胞癌、基底細胞癌、基底樣細胞癌、基底樣癌、基底鱗狀細胞癌、膽管癌、膀胱癌、乳癌、勃倫那癌(Brenner carcinoma)、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌、支氣管癌、腦癌、子宮頸癌、膽管細胞癌、脊索瘤、絨毛膜癌、透明細胞癌、膠樣癌、大腸癌、粉刺癌、子宮體癌、篩骨狀癌、鎧甲狀癌、皮狀癌、柱狀癌、柱狀細胞癌、囊腺癌、導管癌、乳腺管癌、硬癌、胚胎性癌、髓樣癌、子宮內膜樣癌、表皮樣癌、上皮癌、腺狀上皮癌、外生性癌、潰瘍性癌、纖維癌、膠樣癌、膠狀癌、巨大細胞癌、巨細胞癌、腺癌、粒層細胞癌、毛基質癌、血狀癌、肝癌、肝細胞癌、許特耳氏細胞癌(Hurthle cell carcinoma)、膠樣癌(hyaline carcinoma)、腎上腺樣癌、嬰兒胚胎癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、克隆佩徹氏癌(Krompecher's carcinoma)、庫爾契茨基細胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌、豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤樣癌、小葉癌、肺癌、淋巴上皮性癌、髓樣癌(carcinoma medullare)、髓性癌、黑色素癌、軟癌、黏液性癌、黏液癌、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌、黏膜癌、黏液癌瘤、黏液瘤樣癌、鼻咽癌、非乳頭狀腎細胞癌、燕麥細胞癌、骨化性癌、骨樣癌、卵巢癌、胰管

癌、乳頭狀癌、門靜脈周癌、未侵襲癌(preinvasive carcinoma)、棘細胞癌、髓樣癌、腎臟之腎細胞癌、儲備細胞癌、肉瘤樣癌、施耐德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、陰囊癌、皮脂腺癌、精原細胞瘤、漿液性癌瘤、戒環細胞癌、單純形癌、小細胞癌、馬鈴薯狀癌、球狀細胞癌、梭狀細胞癌、髓狀癌、鱗狀癌、鱗狀細胞癌、繩捆癌、汗腺癌、毛細管擴張癌、血管擴張性瘤、移行細胞癌、塊狀癌、管狀癌、結節性癌、未分化性瘤、疣狀癌或絨毛狀癌。

【0110】 在一些實施例中，癌症為聽神經瘤、腎上腺皮質癌、腎上腺癌、星形細胞瘤、良性單株 γ 球蛋白病、膽道癌、膀胱癌、骨癌、腦瘤、乳癌、支氣管癌、血液學組織癌、肝星形細胞癌、口腔或咽癌、胰臟星形細胞癌、癌瘤、中樞神經系統癌、子宮頸癌、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、乳腺管癌、內分泌系統癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、上皮卵巢癌、食道癌、胃癌、泌尿生殖道癌、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、婦科癌症、頭頸癌、血管母細胞瘤、霍奇金氏疾病(Hodgkin's Disease)、免疫細胞性澱粉樣變性、腎癌、喉癌、白血病、肝癌(包括肝細胞癌)、小葉癌、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌、惡性高鈣血症、惡性胰島瘤、髓質甲狀腺癌、神經管母細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、內分泌或外分泌胰臟之贅瘤、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、卵巢癌、乳頭柏哲氏病(Paget's Disease of the Nipple)、胰臟癌、乳頭狀甲狀腺癌、周邊神經系統癌、葉狀腫瘤、松果體瘤、皮膚癌前病變、原發性巨球蛋白血症、原發性血小板增多症、前列腺癌、腎癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、皮膚癌、小腸或闌尾癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮癌、瓦爾登

斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

代謝疾病

【0111】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物用於治療代謝疾病。

如本文所用，術語「代謝疾病」係指個體中影響代謝過程之疾病或病狀。例示性代謝疾病包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸症、糖尿病(例如，I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病)、代謝症候群、苯酮尿症、增生性視網膜病變或卡恩斯-塞爾氏疾病(Kearns-Sayre disease)。在一些實施例中，本文所揭示之化合物用於藉由減少或消除疾病之症狀來治療代謝疾病(例如本文所描述之代謝疾病)。在一些實施例中，治療方法包含減少或消除症狀，該症狀包含血壓升高、血糖含量升高、體重增加、疲勞、視力模糊、腹痛、胃脹氣、便秘、腹瀉、黃疸及其類似症狀。

劑量

【0112】 在某些實施例中，投與含有本文所描述之化合物的組合物以用於治療性治療。在某些治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之至少一種症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。對此用途有效之量將視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。治療有效量視情況藉由包括但不限於劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來測定。

【0113】 在其中病患之病狀並未改善之某些實施例中，根據醫生之判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者生命之整

個持續時間，以便改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀的症狀。

【0114】在其中患者之狀況有所改善之某些實施例中，將正投與之藥物的劑量暫時減少或臨時暫停一定時間長度(亦即，「藥物假期」)。

【0115】一旦患者之病狀出現改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，在特定實施例中，依據症狀而降低投與之劑量或頻率或兩者。

【0116】與此種量相對應之給定試劑的量視諸如具體化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之身分(例如體重、性別)的因素而變化，但仍根據圍繞包括以下各者之情況的具體情況來確定：例如所投與之特定試劑、給藥途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主。

【0117】在一些實施例中，用於成人治療之劑量通常在每天0.01 mg至5000 mg範圍內。在一些實施例中，適合於本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在各種實施例中，每日及單位劑量取決於許多變數而改變，該等變數包括但不限於所使用的化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體的需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師的判斷。

投與途徑

【0118】適合之投與途徑包括(但不限於)經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

【0119】在某些實施例中，如本文所描述之化合物以局部而非全身方式投與，例如常常以儲槽式製劑或持續釋放調配物形式經由將化合物直

接注射至器官中。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內注射來投與。此外，在其他實施例中，藥物係在靶向藥物遞送系統中，例如在包覆有器官特異性抗體之脂質體中進行遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且藉由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所描述之化合物以快速釋放調配物形式、以延長釋放調配物形式或以中間釋放調配物形式提供。

醫藥組合物/調配物

【0120】 根據標準醫藥實務，將本文所描述之化合物單獨或與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物形式投與有需要之個體。在一些實施例中，向動物投與本文所描述之化合物。

【0121】 在另一態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥組合物係以習知方式，使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥學上可用之製劑之醫藥學上可接受之賦形劑調配。適當調配物視所選投與途徑而定。本文中所描述之醫藥組合之概述可見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.,編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版. (Lippincott Williams & Wilkins1999)，此揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0122】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑選自載劑、黏

合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0123】 本文所描述之醫藥調配物包括但不限於水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿液、懸浮液、自乳化型分散液、固溶體、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、散劑、糖衣藥丸、起泡調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合型即刻釋放與控制釋放調配物。

組合

【0124】 本文揭示使用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物與額外治療劑之組合來治療癌症的方法。

【0125】 在一些實施例中，額外治療劑為抗癌劑。

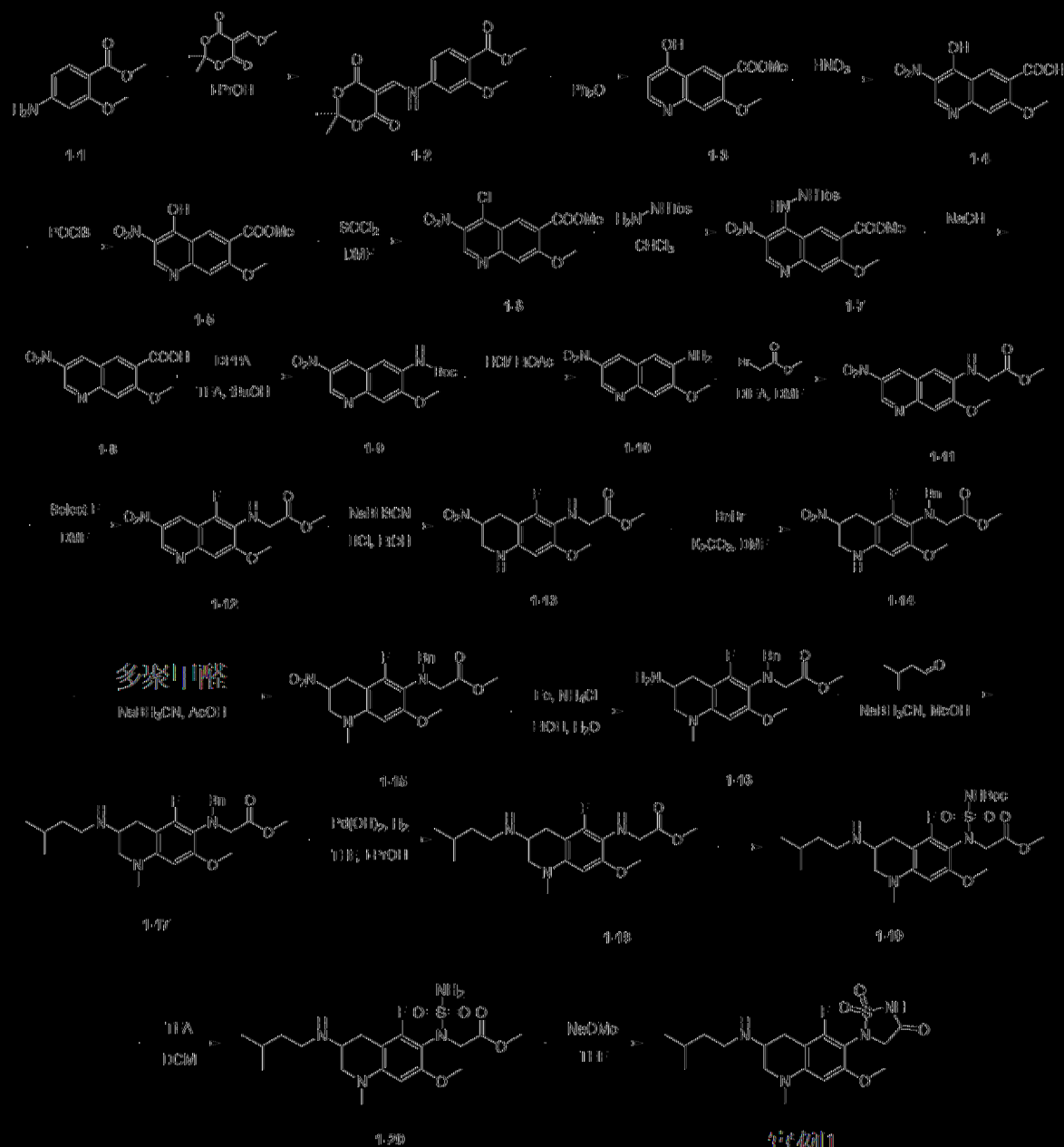
【0126】 在一些實施例中，額外治療劑與本文所揭示之化合物同時投與。在一些實施例中，額外治療劑及本文所揭示之化合物依序投與。在一些實施例中，額外治療劑之投與頻率低於本文所揭示之化合物。在一些實施例中，額外治療劑比本文所揭示之化合物更頻繁地投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之前投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之後投與。

【0127】 在一些實施例中，額外治療劑係免疫治療劑。在一些實施例中，免疫治療劑係抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體。

實例

實例1：5-(5-氟-3-(異戊基胺基)-7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-

(基) 1,2,5-噁嗪-3-酮1,1-二氧化物



步驟1：化合物1-2之通用程序

[0128] 將1-1 (9 g, 49 mmol, 1當量)於*i*-PrOH (200 mL)中之懸浮液在50°C下加熱10分鐘，此時添加5-(甲氧基亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(9 g, 49 mmol, 1當量)。在80°C下加熱所得懸浮液且攪拌1小時。隨後過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之1-2 (66 g, 197 mmol, 99%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (br s,

1H), 8.70 (br s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

步驟2：化合物1-3之通用程序

【0129】 將**1-2** (22 g, 65.6 mmol, 1當量)於Ph₂O (200 mL)中之溶液加熱至220℃且攪拌1小時。隨後將反應混合物冷卻至55℃且添加MTBE (500 mL)。隨後使所得反應混合物冷卻至25℃。接著將其過濾且用MTBE (500 mL)沖洗，接著減壓濃縮，得到呈白色固體狀之**1-3** (33.5 g, 143 mmol, 72%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.69 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

步驟3：化合物1-4之通用程序

【0130】 在120℃下向**1-3** (30 g, 128 mmol, 1當量)於丙酸(300 mL)中之溶液中逐滴添加HNO₃ (57 g, 643 mmol, 41.3 mL, 純度70%, 5當量)，接著攪拌16小時。隨後用EtOH (200 mL)稀釋反應混合物，產生沈澱。隨後過濾沈澱物且乾燥，得到呈白色固體狀之**1-4** (30 g, 粗物質)。

步驟4：化合物1-5之通用程序

【0131】 將**1-4** (1 g, 3.79 mmol, 1當量)於POCl₃ (5 mL)中之溶液加熱至115℃且攪拌2小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡黃色固體狀之**1-5** (700 mg, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.91 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

步驟5：化合物1-6之通用程序

【0132】 向**1-5** (38.4 g, 138.02 mmol, 1當量)於DMF (1.01 g, 13.8 mmol, 1 mL, 0.1當量)中之溶液中添加SOCl₂ (270 mL), 接著加熱至80℃且攪拌2小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物, 得到呈黃色固體狀之**1-6** (44.3 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19-9.13 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H)。

步驟6：化合物1-7之通用程序

【0133】 使**1-6** (44.3 g, 149 mmol, 1當量)及4-甲基苯磺醯肼(30.6 g, 164 mmol, 1.1當量)於CHCl₃ (1180 mL)中之溶液升溫至20℃且攪拌16小時。接著過濾反應混合物。分離固體且乾燥, 得到呈橙色固體狀之**1-7** (82.5 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01-8.81 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 6H), 2.37 (s, 3H)。

步驟7：化合物1-8之通用程序

【0134】 將**1-7** (41.2 g, 92.4 mmol, 1當量)於0.5M NaOH (1.72 L, 9.3當量)中之溶液加熱至80℃且攪拌2小時。隨後使反應混合物冷卻至25℃且用12M HCl將pH調節至pH=3。形成黃色固體沈澱且過濾, 隨後乾燥, 得到呈棕色固體狀之**1-8** (27.5 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)。

步驟8：化合物1-9之通用程序

【0135】 向**1-8** (27 g, 108.79 mmol, 1當量)於*t*-BuOH (270 mL)及甲苯(270 mL)中之混合物中添加三乙胺(12.1 g, 119 mmol, 16.6 mL,

1.1當量)，隨後在N₂下加熱至80℃。隨後向其中逐滴添加DPPA (32.9 g, 119 mmol, 25.9 mL, 1.1當量)，隨後攪拌1小時。將反應混合物傾入水(300 mL)中且再攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(800 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)純化，得到呈黃色固體狀之**1-9** (12.03 g, 37 mmol, 34%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。

步驟9：化合物1-10之通用程序

【0136】 在30℃下攪拌**1-9** (12.03 g, 37.67 mmol, 1當量)於HCl/乙酸乙酯(500 mL)中之溶液0.5小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物，得到呈橙色固體狀之**1-10** (11.85 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。

步驟10：化合物1-11之通用程序

【0137】 向**1-10** (9.15 g, 41 mmol, 1當量)及2-溴乙酸甲酯(19.1 g, 125 mmol, 11.8 mL, 3當量)於DMF (95 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(16.1 g, 125 mmol, 21.8 mL, 3當量)。接著加熱至80℃且攪拌2小時。隨後將反應混合物傾入鹽水(100 mL)中且再攪拌5分鐘。接著用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(300 mL×5)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)純化，得到呈橙色固體狀之**1-11** (8 g, 27.4 mmol, 65%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (d, *J* = 2.4

Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 5H), 3.86 (s, 3H)。

步驟11：化合物1-12之通用程序

【0138】 在0℃下在N₂下向**1-11** (5.45 g, 18 mmol, 1當量)於DMF (35 mL)中之溶液中逐滴添加Select F (7.29 g, 20 mmol, 1.1當量)於DMF (20 mL)中之溶液且攪拌30分鐘。隨後將反應混合物傾入鹽水(100 mL)中且攪拌額外5分鐘，隨後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL×5)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之**1-12** (2.2 g, 7.1 mmol, 38%產率)。

步驟12：化合物1-13之通用程序

【0139】 在0℃下向**1-12** (670 mg, 2.1 mmol, 1當量)及NaBH₃CN (544 mg, 8.6 mmol, 4當量)於EtOH (20 mL)中之溶液中逐滴添加12M HCl (3.3 mL, 18.5當量)且攪拌30分鐘。隨後將反應混合物加熱至60℃且再攪拌1小時。接著向此中添加飽和NaHCO₃ (水溶液) (25 mL)，接著用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.4)純化，得到呈黃色固體狀之**1-13** (220 mg, 702 μmol, 32%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.06-6.06 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.99 (dq, $J = 2.9, 5.2$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 6H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.36 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 5.6, 17.3$ Hz, 1H), 1.27-1.20 (m, 1H)。

步驟13：化合物1-14之通用程序

【0140】 向**1-13** (220 mg, 702 μmol , 1當量)及BnBr (120 mg, 702 μmol , 83 μL , 1當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (194.11 mg, 1.40 mmol, 2當量)且在15°C下攪拌2小時。隨後向其中添加 H_2O (20 mL)且用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL $\times$ 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型TLC (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=2/1， R_f =0.4)純化，得到呈白色固體狀之**1-14** (200 mg, 495 μmol , 70%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.30 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 6H), 3.66-3.59 (m, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.26 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 5.5, 17.0 Hz, 1H)。

步驟14：化合物1-15之通用程序

【0141】 向**1-14** (200 mg, 495 μmol , 1當量)及多聚甲醛(148 mg, 4.9 mmol, 10當量)於THF (10 mL)中之溶液中添加 NaBH_3CN (311 mg, 4.9 mmol, 10當量)及AcOH (297 mg, 4.9 mmol, 283 μL , 10當量)，隨後加熱至65°C且攪拌16小時。反應混合物隨後用 H_2O (15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型TLC (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=1/1， R_f =0.6)純化，得到呈黃色油狀物之**1-15** (60 mg, 143 μmol , 29%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.21 (m, 5H), 6.02 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (br s, 7H), 3.62 (s, 2H), 3.54 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.35 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 5.8, 16.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H)。

步驟15：化合物1-16之通用程序

【0142】 一次性向**1-15** (60 mg, 143 μmol , 1當量)於EtOH (2 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液中添加Fe (40 mg, 718 μmol , 5當量)、NH₄Cl (115 mg, 2.1 mmol, 15當量), 接著加熱至80°C且攪拌1小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物以移除EtOH, 隨後藉由添加H₂O (5 mL)再懸浮。隨後用CH₂Cl₂ (5 mL×3)萃取水溶液。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 接著過濾且在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體狀之**1-16** (46 mg, 粗物質)。

步驟16：化合物1-17系列之通用程序

【0143】 向**1-16** (46 mg, 118 μmol , 1當量)及3-甲基丁醛(10 mg, 118 μmol , 13 μL , 1當量)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加NaBH₃CN (22 mg, 356 μmol , 3當量)且在15°C下攪拌2小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物以移除MeOH, 隨後用H₂O (15 mL)再懸浮且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到呈黃色油狀物之**1-17** (50 mg, 粗物質)。

步驟17：化合物1-18之通用程序

【0144】 在15°C下向**1-17** (45 mg, 80 μmol , 1當量)於THF (6 mL)及*i*-PrOH (2 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (10 mg, 14.24 μmol , 20%純度)且用H₂ (15 psi)吹掃, 接著攪拌16小時。反應混合物經矽藻土過濾, 接著減壓濃縮, 得到呈黃色油狀物之**1-18** (30 mg, 64 μmol , 79%產率)。

步驟18：化合物1-19之通用程序

【0145】 在0°C, 在N₂下, 向N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(15 mg, 106 μmol , 9 μL , 2當量)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液中添加*t*-BuOH (8 mg, 106 μmol , 10 μL , 2當量)且攪拌0.5小時。隨後在0°C下將反應混合

物添加至**1-18** (25 mg, 53 μmol , 1當量)及三乙胺(27 mg, 267 μmol , 37 μL , 5當量)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中，隨後再攪拌0.5小時。隨後使反應混合物升溫至 15°C 且再攪拌1小時。隨後向其中添加 H_2O (15 mL)且用 CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之**1-19** (35 mg, 粗物質)。

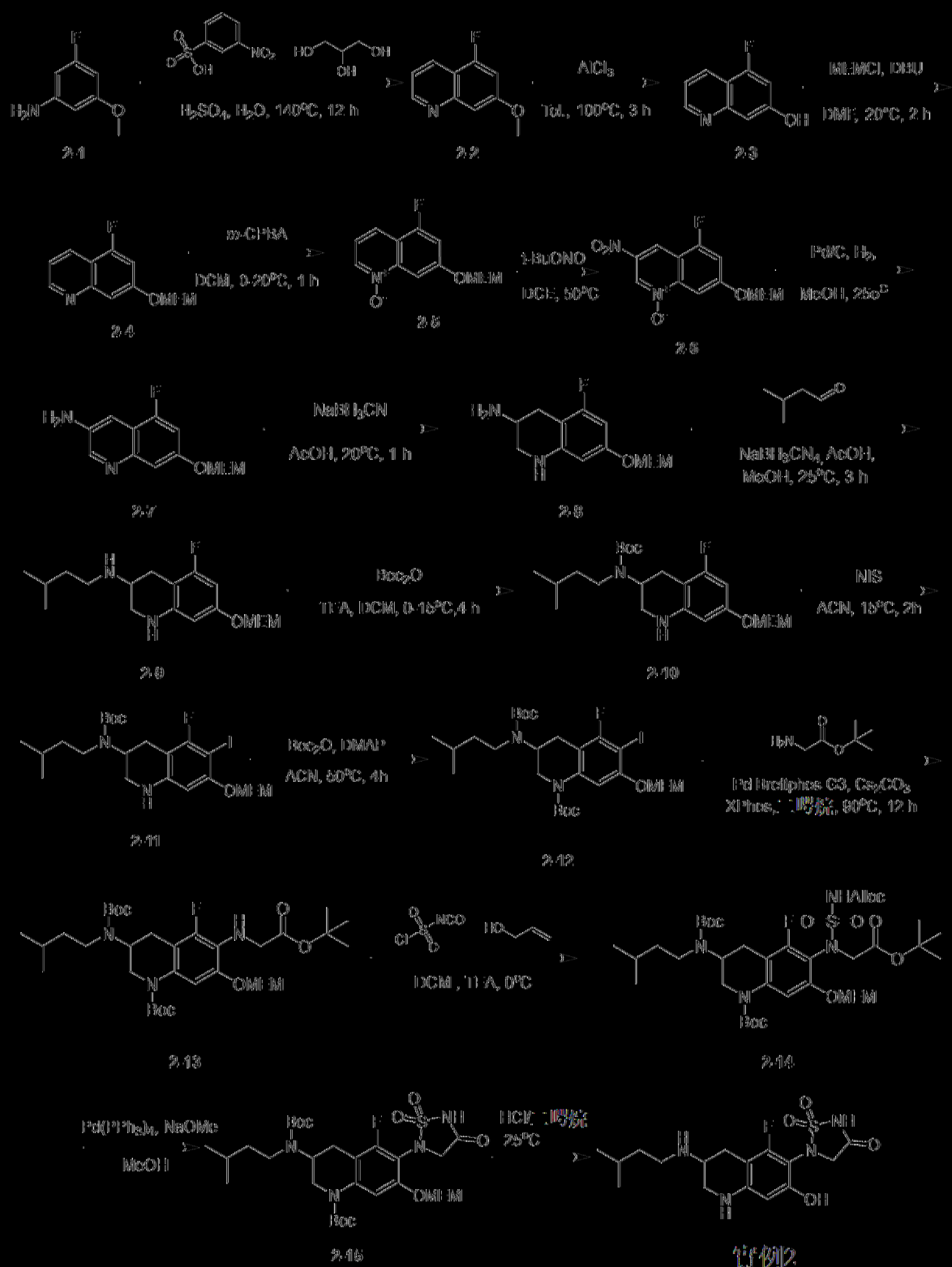
步驟19：化合物1-20之通用程序

【0146】 向**1-19** (35 mg, 54 μmol , 1當量)於 CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1 mL)且在 15°C 下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，隨後用飽和 NaHCO_3 (水溶液) (10 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之**1-20** (30 mg, 粗物質)。

步驟20：化合物實例1之通用程序

【0147】 向**1-20** (30 mg, 67 μmol , 1當量)於THF (2 mL)中之溶液中添加NaOMe (18 mg, 100 μmol , 30%純度, 1.5當量)且在 15°C 下攪拌30分鐘。隨後在減壓下濃縮反應混合物，得到粗物質。粗物質藉由製備型HPLC純化，得到**實例1** (30 mg)。LCMS (ESI+): $m/z = 415.2$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.11$ (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.60 (br dd, $J = 6.9, 16.4$ Hz, 1H), 1.66 (五重峰, $J = 6.7, 13.3$ Hz, 1H), 1.55-1.43 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

實例2：5-(5-氟-7-羥基-3-(異戊基胺基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-1,2,5-噻二唑啉-3-酮1,1-二氧化物



步驟1：化合物2.2之通用程序

[0148] 向 H_2SO_4 (13.17 g, 134 mmol, 7.16 mL, 3.79當量) 於 H_2O (8.25 mL) 中之溶液中添加 2.1 (5 g, 35 mmol, 1當量) 及甘油 (8.51 g, 92 mmol, 6.9 mL, 2.6當量), 隨後加熱至 110°C 。接著逐份向其中添

第 70 頁(發明說明書)

加3-硝基苯磺酸鈉(7.58 g, 33 mmol, 0.95當量)。接著再添加H₂O (10.2 mL)、甘油(12.59 g, 136 mmol, 10.2 mL, 3.86當量)及H₂SO₄ (18.8 g, 192 mmol, 10.2 mL, 5.42當量)。將反應混合物加熱至140°C且攪拌1小時。隨後將所得反應混合物傾入飽和NaHCO₃ (水溶液) (80 mL)中, 且攪拌額外5分鐘, 接著用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機相用鹽水(60 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)純化, 得到呈黃色油狀物之**2-2** (2.3 g, 12.9 mmol, 18%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.81 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 1.0, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.5, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

步驟2：化合物**2-3**之通用程序

【0149】 向**2-2** (15.3 g, 86 mmol, 1當量)於甲苯(160 mL)中之溶液中添加AlCl₃ (34.5 g, 259 mmol, 14.1 mL, 3當量), 接著加熱至100°C且攪拌1小時。將所得反應混合物傾入H₂O (500 mL)中且攪拌額外5分鐘, 此引起沈澱物形成。隨後過濾沈澱物且乾燥, 得到呈棕色固體狀之**2-3** (34 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (dd, *J* = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.2, 11.4 Hz, 1H)。

步驟3：化合物**2-4**之通用程序

【0150】 在25°C下向**2-3** (19.8 g, 121 mmol, 1當量)及DBU (55.4 g, 364 mmol, 54.88 mL, 3當量)於DMF (200 mL)中之溶液中添加1-(氯甲氧基)-2-甲氧基-乙烷(30.2 g, 242 mmol, 27.7 mL, 2當量)且攪拌2小

時。將所得反應混合物傾入H₂O (1 L)中，隨後用乙酸乙酯(3×400 mL)萃取。有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-4** (34 g，粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83 (dd, *J* = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 2.2, 11.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

步驟4：化合物**2-5**之通用程序

【0151】 在0℃下，向**2-4** (8.1 g，32 mmol，1當量)於CH₂Cl₂ (80 mL)中之混合物中添加*m*-CPBA (13 g，64 mmol，85%純度，2當量)。隨後將反應混合物加熱至25℃且攪拌1小時。將所得反應混合物傾入飽和NaHCO₃ (水溶液) (1 L)中，且攪拌額外5分鐘，隨後用CH₂Cl₂ (3×400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-5** (30 g，粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.1, 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 5.51-5.49 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

步驟5：化合物**2-6**之通用程序

【0152】 將**2-5** (11 g，41.16 mmol，1當量)及*t*-BuONO (29.7 g，288 mmol，34.27 mL，7當量)於1,2-二氯乙烷(220 mL)中之溶液加熱至60℃且攪拌48小時。將所得反應混合物傾入H₂O (400 mL)中，隨後用

CH₂Cl₂ (3×80 mL)萃取。有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-6** (8.22 g，26 mmol，31%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.36 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56-7.36 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 3H)。

步驟6：化合物**2-7**之通用程序

在N₂下向**2-6** (2 g，6.4 mmol，1當量)於MeOH (200 mL)中之溶液中添加Pd/C (700 mg，10%純度)。使懸浮液在真空中脫氣且用H₂淨化若干次。在H₂ (15 psi)下在20℃下攪拌反應混合物12小時。所得反應混合物經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至2/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-7** (2 g，7.51 mmol，39.09%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.2, 11.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

步驟7：化合物**2-8**之通用程序

【0153】 向**2-8** (2.5 g，9.4 mmol，1當量)於AcOH (25 mL)中之溶液中添加NaBH₃CN (2.36 g，37 mmol，4當量)且在25℃下攪拌1小時。所得反應溶液pH用飽和NaHCO₃ (水溶液)調節至pH=7，接著用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)純化，得到呈黃色油狀物(2.5 g，9.2 mmol，98%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.16-6.05 (m, 2H), 5.16 (s, 2H),

3.80-3.73 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.50 (td, $J = 2.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.36 (br dd, $J = 1.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (ddd, $J = 1.4, 6.2, 11.9$ Hz, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.96 (br dd, $J = 5.2, 16.6$ Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H)。

步驟8：化合物2-9之通用程序

【0154】 在15°C下攪拌**2-8** (1.22 g, 4.51 mmol, 1當量)、3-甲基丁醛(252 mg, 2.93 mmol, 321 μ L, 0.65當量)及AcOH (27 mg, 451 μ mol, 25 μ L, 0.1當量)於MeOH (24 mL)中之溶液0.5小時。隨後在15°C下向其中添加NaBH₃CN (850 mg, 13.5 mmol, 3當量)且再攪拌1小時。將所得反應混合物傾入H₂O (10 mL)中，隨後用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-9** (1.6 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.23-6.08 (m, 2H), 5.24-5.11 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.14-3.01 (m, 3H), 2.81 (br dd, $J = 4.1, 17.1$ Hz, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

步驟9：化合物2-10之通用程序

【0155】 將**2-9** (1.5 g, 4.41 mmol, 1當量)、三乙胺(2.23 g, 22 mmol, 3.07 mL, 5當量)於CH₂Cl₂ (15 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。隨後使反應混合物冷卻至0°C，且添加Boc₂O (2.88 g, 13.22 mmol, 3.04 mL, 3當量)。隨後將反應混合物升溫至15°C且在N₂氛圍下攪拌4小時。藉由添加H₂O (5 mL)淬滅所得反應混合物，隨後用CH₂Cl₂ (3×5 mL)

萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型TLC (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=2:1， $R_f=0.4$)純化，得到呈無色油狀物之**2-10** (1.3 g，2.95 mmol，66%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.09-6.01 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.23-3.14 (m, 3H), 2.82-2.74 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 12H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

步驟10：化合物**2-11**之通用程序

【0156】 在 0°C 下，向**2-10** (1 g，2.27 mmol，1當量)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加NIS (561 mg，2.50 mmol，1.1當量)。隨後使反應混合物升溫至 15°C 且攪拌2小時。將所得反應混合物傾入 H_2O (40 mL)中，隨後用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-11** (740 mg，1.31 mmol，57%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30-3.12 (m, 5H), 2.83 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.53-1.40 (m, 12H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

步驟11：化合物**2-12**之通用程序

【0157】 在 15°C 下，向**2-11** (600 mg，1.06 mmol，1當量)及 Boc_2O (1.16 g，5.30 mmol，1.22 mL，5當量)於乙腈(12 mL)中之溶液中添加DMAP (905 mg，7.4 mmol，7當量)。隨後將反應混合物加熱至 50°C 且攪拌12小時。將所得反應混合物傾入 H_2O (30 mL)中，隨後用乙酸乙酯

(3×25 mL)萃取。有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-12** (570 mg，855 μmol，80%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.31 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.07-3.89 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (br s, 2H), 3.08 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.50-1.43 (m, 12H), 0.91-0.88 (m, 6H)。

步驟12：化合物**2-13**之通用程序

【0158】 在N₂下，向**2-12** (310 mg，465 μmol，1當量)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加2-胺基乙酸三級丁酯(73 mg，558 μmol，1.2當量)、Cs₂CO₃ (303 mg，930 μmol，2當量)、BrettPhos Pd G3 (42 mg，46 μmol，0.1當量)及XPhos (44 mg，93 μmol，0.2當量)。隨後將反應混合物加熱至90℃且攪拌12小時。將所得反應混合物傾入H₂O (20 mL)中，隨後用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)純化，得到呈黃色油狀物之**2-13** (50 mg，74 μmol，16%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (br s, 1H), 5.28 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.21-4.05 (m, 1H), 3.95 (br d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.98-2.77 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 32H), 0.93-0.88 (m, 6H)。

步驟13：化合物**2-14**之通用程序

【0159】 在0℃下在N₂下向N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(31 mg，223 μmol，19 μL，3當量)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之混合物中添加丙-2-烯-1-醇

(110 mg, 1.89 mmol, 128.81 μ L, 25.37當量)且攪拌0.5小時。隨後向反應混合物中添加**2-13** (50 mg, 74.65 μ mol, 1當量)及三乙胺(37 mg, 373.23 μ mol, 51 μ L, 5當量)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液且保持在0°C下且再攪拌0.5小時。向所得反應混合物中添加H₂O (10 mL), 隨後用CH₂Cl₂ (3×5 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到呈黃色油狀物之**2-14** (200 mg, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 4H), 4.69-4.61 (m, 3H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.57 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.44-3.31 (m, 4H), 3.06 (br s, 5H), 1.55-1.41 (m, 30H), 0.93-0.89 (m, 6H)。

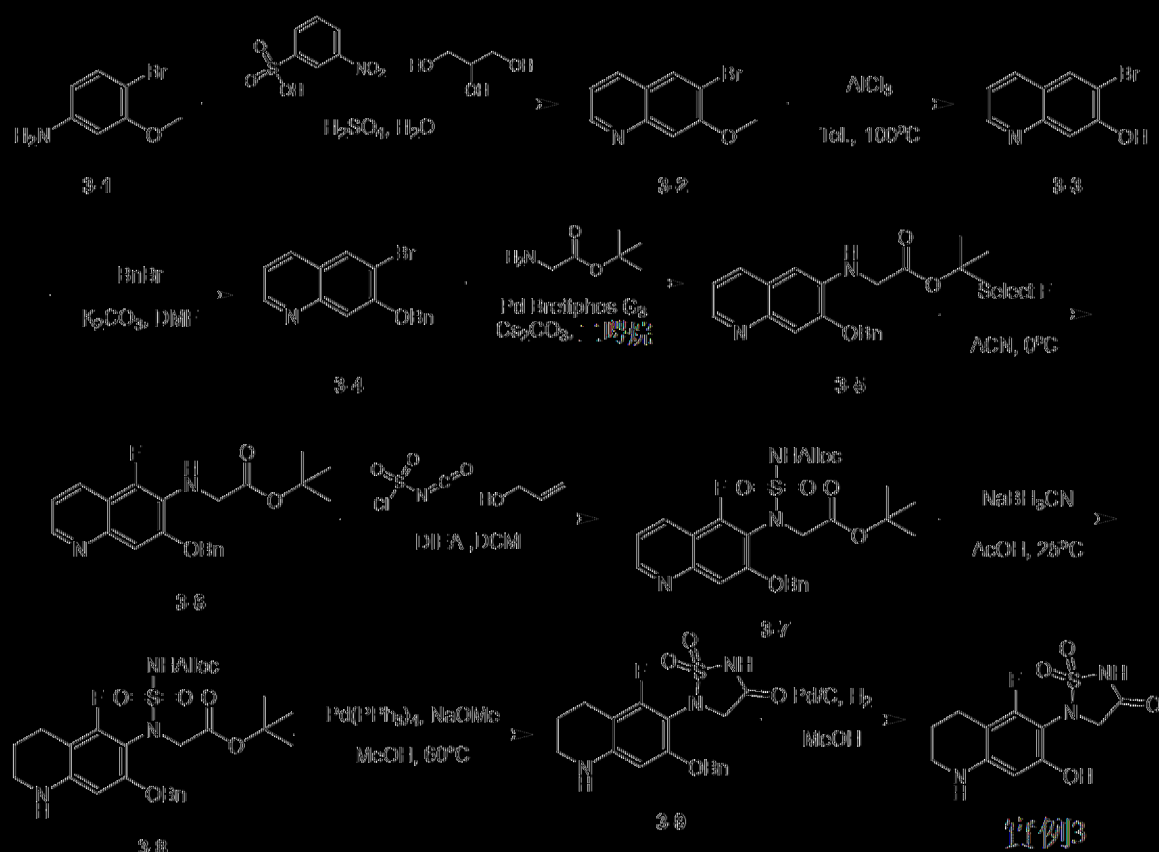
步驟14：化合物**2-15**之通用程序

【0160】在N₂下向**2-14** (200 mg, 240 μ mol, 1當量)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加NaOMe (129 mg, 720 μ mol, 30%純度, 3當量)及Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 4.8 μ mol, 0.02當量)。將反應混合物加熱至60°C且攪拌3小時。向所得反應混合物中添加1M HCl (5 mL), 隨後用乙酸乙酯 (3×5 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到呈黃色油狀物之**2-15** (90 mg, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 1H), 5.35-5.28 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.86 (br d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.58 (br t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.93 (br dd, J = 6.7, 13.4 Hz, 2H), 1.55-1.52 (m, 12H), 1.47 (br s, 9H), 0.92 (br d, J = 4.5 Hz, 6H)。

步驟15：實例2之通用程序

[0161] 在20℃下攪拌2.15 (80 mg, 118 μ mol, 1當量)於HCl/1-噶烷(4 mL)中之混合物1小時。隨後在減壓下濃縮所得反應混合物，得到粗物質。粗物質藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 100 $\times$ 40 mm $\times$ 5 μ m；移動相：[A：H₂O (0.04% HCl)，B：乙腈]；B：梯度：1-30%，8.0 min)純化，得到實例2 (1 mg, 2.5 μ mol, 2%產率)。LCMS (ESI⁺): m/z = 387.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.02 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.41 (br, 2H), 3.15-3.01 (m, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

實例3：5-(5-氟-7-無基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-1,2,5-噁二嗪-3-酮1,1-二氧化物



步驟1：化合物3-2之通用程序

[0162] 向H₂SO₄ (18.4 g, 187 mmol, 10 mL, 3.79當量)於H₂O

(11.4 mL)中之混合物中添加**3-1** (10 g, 49 mmol, 1當量)及甘油(11.9 g, 129 mmol, 9.67 mL, 2.61當量)。隨後將反應混合物加熱至110℃且逐份添加3-硝基苯磺酸(9.55 g, 47 mmol, 0.95當量)。隨後, 添加H₂O (14.3 mL)、甘油(17.5 g, 190 mmol, 14.2 mL, 3.86當量)及H₂SO₄ (26.3 g, 268 mmol, 14.2 mL, 5.4當量)。隨後將反應混合物加熱至140℃且攪拌3小時。隨後向反應混合物中添加NH₃-H₂O (50 mL)且將pH調節至pH=8。隨後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取反應混合物。經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1)純化, 得到呈黃色固體狀之**3-2** (7.5 g, 31.5 mmol, 63%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (dd, *J* = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 4.4, 8.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

步驟2：化合物**3-3**之通用程序

【0163】 向**3-2** (5.4 g, 22.7 mmol, 1當量)於甲苯(54 mL)中之混合物中添加AlCl₃ (9.07 g, 68 mmol, 3.7 mL, 3當量)。隨後將反應混合物加熱至100℃且攪拌1小時。隨後將反應混合物傾入水(150 mL)中且再攪拌5分鐘。接著用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(450 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到呈黃色固體狀之**3-3** (3.15 g, 粗物質)。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.71 (dd, *J* = 1.4, 4.5 Hz, 1H), 8.20 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H)。

步驟3：化合物**3-4**之通用程序

【0164】 向**3-3** (2.95 g, 13.17 mmol, 1當量)於DMF (30 mL)中之

混合物中添加 K_2CO_3 (5.46 g, 39.50 mmol, 3當量)及溴甲基苯(4.50 g, 26.33 mmol, 3.13 mL, 2當量)。隨後將混合物加熱至20°C且使其攪拌1小時。向反應混合物中添加鹽水(60 mL), 且隨後用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL×5)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=5/1至4/1)純化, 得到呈橙色固體狀之**3-4** (1.8 g, 5.7 mmol, 43%產率)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.77 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.36 (s, 2H)。

步驟4：化合物**3-5**之通用程序

【0165】 將**3-4** (1.8 g, 5.73 mmol, 1當量)、2-胺基乙酸三級丁酯 (1.13 g, 8.59 mmol, 1.5當量)及 Cs_2CO_3 (5.60 g, 17.19 mmol, 3當量)於1,4-二噁烷(18 mL)中之混合物在真空下脫氣且用 N_2 吹掃3次。接著向此中添加二環己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(307 mg, 572 μ mol, 0.1當量)及BrettPhos Pd G3 (519 mg, 572 μ mol, 0.1當量)。將反應混合物在真空下脫氣且用 N_2 吹掃3次。將反應混合物加熱至90°C且攪拌24小時。隨後向反應混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) (50 mL)且接著用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 隨後過濾且減壓濃縮, 得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=5/1至4/1)純化, 得到呈橙色固體狀之**3-5** (1.6 g, 4.39 mmol, 76%產率)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.43 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 4.5, 8.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (s,

2H), 4.00 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)。

步驟5：化合物3-6之通用程序

【0166】向**3-5** (600 mg, 1.65 mmol, 1當量)於乙腈(20 mL)中之混合物中分兩份添加Select F (933 mg, 2.63 mmol, 1.6當量)。將反應混合物加熱至20℃且攪拌0.5小時。隨後在15℃下向所得反應混合物中添加H₂O (40 mL)，且隨後用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(120 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色油狀物之**3-6** (160 mg, 418 μmol, 25%產率)。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.54 (dd, *J* = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

步驟6：化合物3-7之通用程序

【0167】在0℃下，在N₂下，向N-(側氧基亞甲基)胺磺醯氯(407 mg, 2.88 mmol, 249 μL, 10當量)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物中添加丙-2-烯-1-醇(167 mg, 2.88 mmol, 195 μL, 10當量)且攪拌0.5小時。在0℃下，向反應混合物中添加**3-6** (110 mg, 287 μmol, 1當量)及三乙胺(145 mg, 1.44 mmol, 200 μL)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之溶液且再攪拌0.5小時。藉由添加H₂O (30 mL)淬滅反應混合物，且隨後用CH₂Cl₂ (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(90 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=0.38)純化，得到呈無色油狀物之**3-7** (90 mg, 164 μmol, 57%產率)。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.86-8.83 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*

= 7.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 4.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 5.85-5.74 (m, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.84-4.77 (m, 2H), 4.37-4.29 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

步驟7：化合物3-8之通用程序

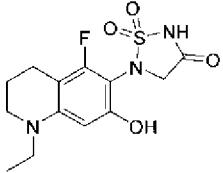
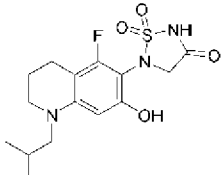
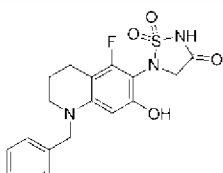
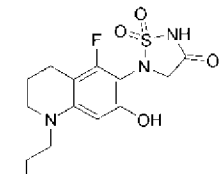
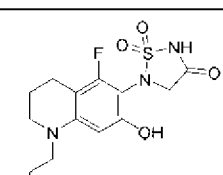
【0168】 在N₂下在20℃下向3-7 (136 mg, 249 μmol, 1當量)於AcOH (1.5 mL)中之混合物中添加NaBH₃CN (62 mg, 997 μmol, 4當量)且攪拌2小時。藉由添加飽和Na₂CO₃ (水溶液) (40 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(120 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之**3-8** (210 mg, 粗物質)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 5H), 5.89-5.77 (m, 2H), 5.33-5.18 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 1.4, 5.7$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.73-2.58 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.44 (s, 8H)。

步驟8：化合物3-9之通用程序

【0169】 向**3-8** (100 mg, 181 μmol, 1當量)於MeOH (2 mL)中之混合物中添加NaOMe (98 mg, 545 μmol, 30%純度, 3當量)，接著真空脫氣且用N₂淨化3次。接著向反應混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 3.6 μmol, 0.02當量)，接著在真空下脫氣且用N₂再吹掃3次。隨後將反應混合物加熱至60℃且使其攪拌1小時。隨後藉由添加1M HCl (5 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，隨後過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之**3-9** (40 mg, 102 μmol, 56%產

LCMS (ESI-): $m/z = 314.2$ (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.95 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.85 (s, 3H) 2.63 (t, $J = 6.40$ Hz, 2H), 1.94 (五重峰, $J = 6.40$ Hz, 2H)。

【0172】 如實例4中所描述製備以下實例。

實例	結構	LCMS	¹ H NMR
5		LCMS (ESI-): $m/z = 328.0$ (M-H) ⁻	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 5.95 (s, 1H) 4.31 (s, 2H) 3.23-3.33 (m, 2H) 3.16-3.23 (m, 2H) 2.51-2.55 (m, 2H) 1.71-1.87 (m, 2H) 1.05 (t, $J = 7.00$ Hz, 3H)
6		LCMS (ESI+): $m/z = 358.1$ (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.31-10.03 (m, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.31 (s, 2 H) 3.22-3.29 (m, 2H) 2.97 (d, $J = 7.38$ Hz, 2H) 2.51-2.55 (m, 2H) 1.93-2.03 (m, 1H) 1.74-1.83 (m, 2H) 0.89 (d, $J = 6.75$ Hz, 6H)
7		LCMS (ESI+): $m/z = 392.1$ (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27-7.35 (m, 2H) 7.17-7.27 (m, 3H) 5.88 (s, 1H) 4.48 (s, 2H) 4.17 (s, 2 H) 3.34-3.42 (m, 2H) 2.68 (br t, $J = 6.32$ Hz, 2H) 1.89-2.03 (m, 2H)
8		LCMS (ESI-): $m/z = 370.1$ (M-H) ⁻	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 5.94 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 4H), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.62 (五重峰, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 6H)
9		LCMS (ESI-): $m/z = 404.0$ (M-H) ⁻	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.32-7.17 (m, 5H), 6.07 (s, 1H) 4.19 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.10 (t, $J = 6.4$, 2H), 2.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 4$ H, 2H), 1.81 (m, 2H)

實例A：用於測定PTPN2抑制劑之效力的酶分析

【0173】 在活體外酶分析中使用未標記之全長人類PTPN2 (TC45) (1-387)蛋白質測定化合物活性。在大腸桿菌中產生PTPN2作為GST-TEV融合物且藉由TEV消化移除GST，隨後再純化以產全長PTPN2 (SEQ ID 1)。PTPN2酶在分析緩衝液(50 mM HEPES pH7.5、0.2 mM EDTA、1mM

DTT、0.02% Brij-35、0.02% BSA)中稀釋至0.5 nM之最終濃度且添加至黑色384孔非結合培養盤(Greiner, 781900)中。隨後使用Tecan D300e分配器添加化合物。在室溫下培育10分鐘之後，將DiFMUP受質(ThermoFisher, D22065)添加至100 μ M之最終濃度。將培養盤轉移至SpectraMax培養盤讀取器(Molecular Devices)，且在室溫下培育30分鐘之後量測螢光強度(激發358、發射455)。各盤包括100%抑制對照(無酶)及0%抑制對照(DMSO)，自其計算測試化合物之抑制%。使用四參數曲線擬合以自抑制資料%測定IC₅₀值。

實例B：B16F10細胞生長抑制分析

【0174】 使用干擾素 γ (IFN γ)誘導之細胞生長抑制分析，在Agilent xCELLigence即時細胞分析平台(RTCA)上用鼠類B16F10黑色素瘤細胞株測定化合物活性。在採取阻抗(掃描)初始量測之前，在37°C下在潮濕保溫箱中用50 μ L之分析培養基(DMEM+10% FBS, Gibco 10566-024, Gibco 10082-147)預平衡RTCA E-Plate View 96培養盤(Agilent, 300601010)。在分析培養基中培養之B16F10細胞在37°C下用TrypLE Express (Gibco 12605-010)解離五分鐘，在3體積之分析緩衝液中稀釋，在室溫下在500xg下離心5分鐘，隨後在分析培養基中將細胞稀釋至7,700個細胞/毫升，在分析盤之內60個孔中接種130 μ L/孔(1,000個細胞/孔)，且添加150 μ L分析培養基至該盤之外孔。細胞在室溫下培育20分鐘以允許細胞靜置，隨後將其置放於xCELLigence讀取器中且在37°C下培育隔夜，每15分鐘掃描孔。在24小時之後，暫停孔讀數，自培育箱移出盤且使用Tecan D300e分配器添加化合物。所有孔均歸一化至0.5% DMSO之最終濃度。在37°C下培育30分鐘後，在分析培養基中將重組小鼠IFN γ (R&D

Systems™ 485MI100)經稀釋至10 ng/mL，且將20 µL添加至分析孔中(1 ng/mL最終濃度)。將分析盤置放於xCELLigence讀取器中且每15分鐘掃描。48小時之後，將孔讀數歸一化至緊接在先前化合物添加之時間點且藉由RTCA軟體計算生長曲線下面積(AUC)且導出。使用四參數曲線擬合以使用各化合物濃度之抑制%來測定化合物IC₅₀值，該濃度使用DMSO媒劑與IFN γ 處理作為基線(0%抑制)及陽性對照PTPN2抑制劑與IFN γ 處理作為100%抑制進行計算。

【0175】 來自實例A及實例B之資料於表3中示出。

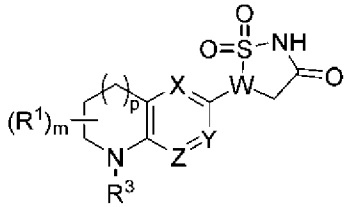
表3

實例	全長PTPN2 DiFMUP分析： AVG IC ₅₀ (µM)	B16 IFN γ 介導之生長抑制分析： AVG IC ₅₀ (µM)
1	> 30.0	---
2	0.013	1.45
3	0.131	3.33
4	0.875	12.7
5	0.878	---
6	0.959	---
7	0.532	---
8	0.957	---
9	1.62	---

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物：



式(III)，

其中：

各R¹獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R¹結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、

C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基；

m為0至6；

R³為 氫、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{3a}取代；

各R^{3a}獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{3a}結合在一起形成側氧基；

p為1至3；

X為CR^x或N；

R^x為 氫、氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-

$S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y為 CR^Y 或N；

R^Y 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z為 CR^Z 或N；

R^Z 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W為 CR^W 或N；

R^W 為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

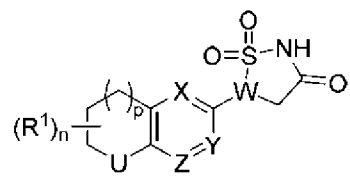
各R獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-S(=O)C₁-C₃烷基、-S(=O)₂C₁-C₃烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₃烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₃烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)C₁-C₃烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₃烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃炔烷基、C₁-C₃羥烷基、C₁-C₃胺基烷基、C₁-C₂雜烷基、3員至6員環烷基或3員至6員雜環烷基；

或同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【請求項2】

一種式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構

物：



式(I)，

其中：

U為-C(R²)₂-、-O-或-NR³-；

各R¹獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R¹結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為氬、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^{1a} 結合在一起形成側氧基；

n 為1至6；

各 R^2 獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^3 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

p 為1至3；

X 為 CR^X 或 N ；

R^X 為 氫、炔、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Y 為 CR^Y 或 N ；

R^Y 為 氫、炔、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

Z 為 CR^Z 或 N ；

R^Z 為 氫、炔、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、

C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

W為CR^W或N；

R^W為 氫、氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

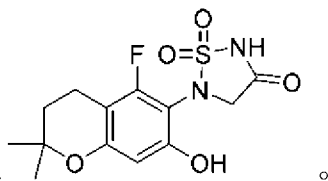
各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環

烷基；且

各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或同一原子上之兩個R結合在一起形成側氧基；



其限制條件為化合物不為。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中U為-C(R²)₂-。

【請求項4】

如請求項2或3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各R²獨立地為氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基。

【請求項5】

如請求項2至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各R²獨立地為鹵素或C₁-C₆烷基。

【請求項6】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中U為-O-。

【請求項7】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中U為-NR³-。

【請求項8】

如請求項1、2或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中R³為氫或C₁-C₆烷基。

【請求項9】

如請求項1、2或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中R³為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{3a}取代。

【請求項10】

如請求項1、2或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中R³為氫。

【請求項11】

如請求項1、2或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中R³為C₁-C₆烷基。

【請求項12】

如請求項1、2或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立

體異構物，其中 R^3 為 C_1 - C_6 烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R^{3a} 取代。

【請求項13】

如請求項1、2或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 R^3 為 C_1 - C_6 烷基(芳基)。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 p 為1。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 X 為 CR^X 。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 R^X 為氫、氖、鹵素或 C_1 - C_6 烷基。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 R^X 為鹵素。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 Y 為 CR^Y 。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或立體異構物，其中 R^Y 為氫、氖、鹵素、-OH、-OR^a或NR^cR^d。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 R^Y 為-OH。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中Z為CR^Z。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中R^Z為氫。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中W為N。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各R¹獨立地為氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個R^{1a}取代。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為氬、鹵素、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；其中各烷基獨立地且視情況經一或多個 R^{1a} 取代。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ 或視情況經一或多個 R^{1a} 取代之 C_1-C_6 烷基；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ 或視情況經一或多個 R^{1a} 取代之 C_1-C_6 烷基。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ ；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為 $-NR^cR^d$ 。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中各 R^1 獨立地為視情況經一或多個 R^{1a} 取代之 C_1-C_6 烷基；或同一原子上之兩個 R^1 結合在一起形成側氧基。

[(請求項34)]

如請求項2至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 m 為1或2。

[(請求項35)]

如請求項2至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 m 為1。

[(請求項36)]

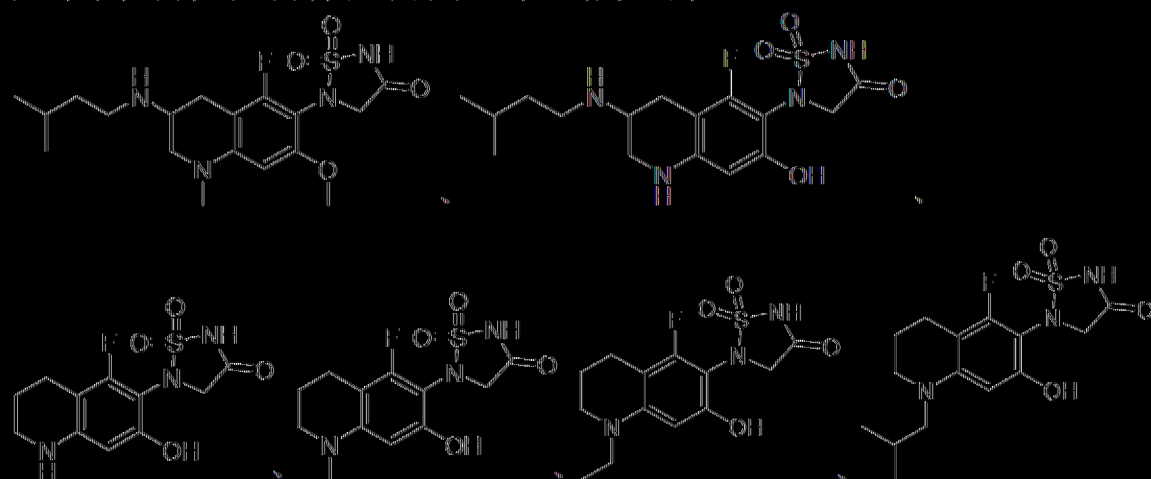
如請求項1或3至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 m 為0或1。

[(請求項37)]

如請求項1或3至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中 m 為0。

[(請求項38)]

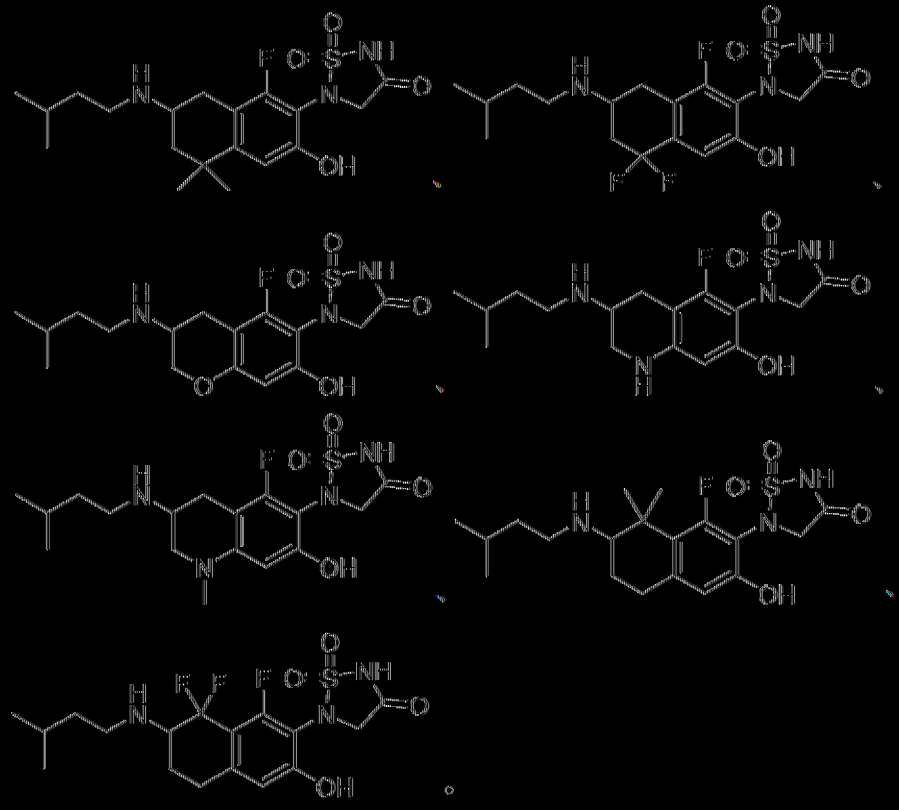
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其中該化合物係選自由以下組成之群：





[(請求項39)]

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，其選自由以下組成之群：



[(請求項40)]

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

[(請求項41)]

一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與有

效量之如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【請求項42】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與如請求項40之醫藥組合物。

【請求項43】

如請求項41或42之方法，其進一步包含投與額外治療劑。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該額外治療劑為免疫治療劑。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該免疫治療劑係抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體。

【請求項46】

一種治療有需要之個體之2型糖尿病的方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【請求項47】

一種治療有需要之個體之2型糖尿病的方法，該方法包含向該個體投與如請求項40之醫藥組合物。

【請求項48】

一種治療及/或控制有需要個體之肥胖症的方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【請求項49】

一種治療及/或控制有需要個體之肥胖症的方法，該方法包含向該個體投與如請求項40之醫藥組合物。

【請求項50】

一種治療有需要之個體之代謝疾病的方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物。

【請求項51】

一種治療有需要個體之代謝疾病的方法，該方法包含向該個體投與如請求項40之醫藥組合物。